

Παράρτημα II

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους
επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC**

Επιστημονικά πορίσματα και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η υδροχλωρική υδροξυζίνη είναι αντιισταμινικό πρώτης γενιάς το οποίο έλαβε άδεια κυκλοφορίας τη δεκαετία του 1950 και διατίθεται σε 24 κράτη μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ). Πρόκειται για εθνικά εγκεκριμένα συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με αρκετές ενδείξεις, μεταξύ των οποίων θεραπεία της αγχώδους διαταραχής, δερματικές παθήσεις (όπως κνησμός, δερματίτιδα ή κνίδωση), προεγχειρητική καταστολή και θεραπεία διαταραχών του ύπνου.

Στις 7 Μαρτίου 2014, η αρμόδια εθνική αρχή της Ουγγαρίας έλαβε υπόψη νέα δεδομένα σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT ή/και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μετά από έκθεση στην υδροξυζίνη. Η αρμόδια εθνική αρχή της Ουγγαρίας έκρινε ότι η παραπομπή του εν λόγω ζητήματος στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, είναι προς το συμφέρον της Ένωσης. Ζητήθηκε από την PRAC να επανεξετάσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυζίνη, ειδικότερα λαμβάνοντας υπόψη το αρρυθμιογόνο δυναμικό της σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις και τους πληθυσμούς-στόχους και να διατυπώσει τις συστάσεις της σχετικά με το εάν πρέπει να ληφθούν κανονιστικά μέτρα για τις άδειες κυκλοφορίας. Στο πλαίσιο της επανεξέτασης, η PRAC ζήτησε τη γνώμη της Παιδιατρικής Επιτροπής (PDCO) και της Ομάδας Εμπειρογνομόνων Γηριατρικής (GEG) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, όπως προκλινικά δεδομένα, δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, μετεγκριτικά δεδομένα ασφάλειας, καθώς και τα σχόλια της PDCO και της GEG, σε ό,τι αφορά τον δυνητικό κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μετά από έκθεση σε υδροξυζίνη. Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα αποτελεσματικότητας δεν εγείρουν καμία νέα ανησυχία. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα, η PRAC απεφάνθη ότι η υδροξυζίνη μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των διαύλων hERG και άλλων τύπων καρδιακών διαύλων, κάτι το οποίο συνεπάγεται δυνητικό κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και πρόκλησης συμβαμάτων καρδιακής αρρυθμίας. Ο εν λόγω δυνητικός κίνδυνος επιβεβαιώθηκε από κλινικά και μετεγκριτικά δεδομένα, με βάση τα οποία προσδιορίστηκε και ο πληθυσμός ασθενών που διατρέχει κίνδυνο, δηλαδή ασθενείς με παράγοντες κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT όπως ιστορικό καρδιακών παθήσεων, συντρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές σχετιζόμενες με επιμήκυνση του διαστήματος QT και διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών. Αυτό το συμπέρασμα συνάδει και με την έννοια του αποθέματος επαναπόλωσης σύμφωνα με την οποία για την εξάντλησή του απαιτείται η ταυτόχρονη συνύπαρξη πολλαπλών παραγόντων, οδηγώντας στην εμφάνιση διαταραχών της καρδιακής ηλεκτροφυσιολογίας.

Ο κίνδυνος είναι ανεξάρτητος της ένδειξης και, σύμφωνα με τα μετεγκριτικά δεδομένα, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση λόγω της δόσης, παρά το γεγονός ότι τα προκλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η υδροξυζίνη έχει δόσοεξαρτώμενη ανασταλτική επίδραση στους διαύλους hERG. Η PRAC έκρινε ότι ο δυνητικός κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μπορεί να ελαχιστοποιηθεί λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα όπως με τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου και την περιορισμένη χρήση υδροξυζίνης ιδίως από πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο. Η μέγιστη ημερήσια δόση των 100 mg ήταν αποτελεσματική και καλώς ανεκτή και, ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε τον περιορισμό της μέγιστης ημερήσιας δόσης σε 100 mg την ημέρα για τους ενήλικες, με αντίστοιχες αλλαγές για τον παιδιατρικό πληθυσμό και τους ηλικιωμένους βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων. Επίσης, η PRAC εισηγήθηκε την όσο δυνατόν συντομότερη διάρκεια της θεραπείας. Η PRAC εισηγήθηκε την αντένδειξη χορήγησης υδροξυζίνης σε ασθενείς με γνωστή επίκτητη ή συγγενή επιμήκυνση του διαστήματος QT, όπως επίσης και σε ασθενείς με γνωστό παράγοντα κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT, όπως κάποια γνωστή καρδιαγγειακή νόσος, σημαντική διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

(υποκαλιαίμια, υπομαγνησισαιμία), οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σημαντική βραδυκαρδία, συντρέχουσα χρήση άλλων φαρμάκων με γνωστή επίδραση στην επιμήκυνση του διαστήματος QT ή/και στην ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, όπως η αναθεώρηση της δοσολογίας και η διατύπωση προειδοποίησης σύμφωνα με την οποία δεν συνιστάται η χρήση σε ηλικιωμένους λόγω αντιχολινεργικών επιδράσεων. Η PRAC ζήτησε επίσης από τους ΚΑΚ να εκδώσουν άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου και να συνεχίσουν να παρακολουθούν τους κινδύνους επιμήκυνσης του διαστήματος QT, ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, κοιλιακής αρρυθμίας, αιφνίδιου θανάτου και καρδιακής ανακοπής.

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυζίνη παραμένει θετική, υπό τον όρο οι εγκριθείσες αλλαγές να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος και να εφαρμοσθούν τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Γενικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT ή/και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μετά από έκθεση στην υδροξυζίνη, μεταξύ των οποίων προκλινικά δεδομένα, δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, μετεγκριτικά δεδομένα ασφάλειας, δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και εκθέσεις της Παιδιατρικής Επιτροπής και της Ομάδας Εμπειρογνομόνων Γηριατρικής.
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας δεν εγείρουν καμία νέα ανησυχία.
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια επιβεβαιώνουν τον δυνητικό κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT που σχετίζεται με τη χρήση υδροξυζίνης.
- Η PRAC εξέτασε τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT και διατύπωσε τη γνώμη ότι ο δυνητικός κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μέσω περιορισμένης χρήσης υδροξυζίνης ιδίως από ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.
- Η PRAC συμφώνησε με τα προτεινόμενα μέτρα, μεταξύ των οποίων η αναθεώρηση της δοσολογίας, η διατύπωση αντενδείξεων για ασθενείς με γνωστή επίκτητη ή συγγενή επιμήκυνση του διαστήματος QT και ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT, η διατύπωση προειδοποίησης σύμφωνα με την οποία δεν συνιστάται η χρήση σε ηλικιωμένους λόγω των αντιχολινεργικών επιδράσεων, καθώς και το αίτημα προς τους ΚΑΚ για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυζίνη και τα οποία παρατίθενται στο παράρτημα Ι παραμένει θετική, υπό τον όρο οι εγκριθείσες αλλαγές να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος, να διενεργηθούν οι πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και να εφαρμοσθούν τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυζίνη και αναφέρονται στο παράρτημα Ι. Οι

αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα III της σύστασης της PRAC.

2 – Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων. Ωστόσο, η CMDh έκρινε απαραίτητες πρόσθετες αλλαγές στην προτεινόμενη διατύπωση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και του φύλλου οδηγιών χρήσης, με σκοπό την κατάλληλη καθοδήγηση σχετικά με τη σύσταση περί μέγιστης ημερήσιας δόσης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών με σωματικό βάρος άνω των 40 kg. Η CMDh επεσήμανε ότι από την επανεξέταση των φαρμακοκινητικών δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας φαίνεται ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροξυζίνης παρουσιάζει γραμμική αύξηση με την ηλικία (ο χρόνος ημίσειας ζωής σε παιδιά ηλικίας 12 μηνών είναι 4 ώρες, σε σύγκριση με 11 ώρες για τα παιδιά ηλικίας 14 ετών, 14 ώρες για τους ενήλικες και 29 ώρες για τους ηλικιωμένους). Για τα παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg η σύσταση για τη δόση είναι 2 mg/kg την ημέρα, με τη μέγιστη ημερήσια δόση για τον συγκεκριμένο πληθυσμό να ανέρχεται σε 80 mg την ημέρα. Τα 40 kg σωματικού βάρους θεωρείται εν γένει ότι αντιστοιχούν στο βάρος ενός παιδιού ηλικίας 12 ετών και, για τον λόγο αυτό, η CMDh έκρινε ότι βάσει των διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων η μέγιστη ημερήσια δόση των 100 mg για τους ενήλικες είναι κατάλληλη και για τα παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg. Η CMDh τροποποίησε τις αντίστοιχες πληροφορίες του προϊόντος, διατυπώνοντας το κείμενο της παραγράφου 4.2 της ΠΧΠ ως εξής: *«Σε ενήλικες και παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg»* και αποσαφήνισε τη διατύπωση της σύστασης σε παιδιά με σωματικό βάρος έως 40 kg. Η διατύπωση της παραγράφου 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε αντιστοίχως.

Επιπλέον, η CMDh συμφώνησε ότι, κατά την προσθήκη των εγκεκριμένων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, οι ΚΑΚ πρέπει επίσης να αναθεωρήσουν καταλλήλως και την παράγραφο που αφορά τη δοσολογία ώστε να εισαχθούν όλες οι αλλαγές που απορρέουν από τις αναθεωρημένες συστάσεις σχετικά με τη μέγιστη ημερήσια δόση. Οι τροποποιήσεις αυτές πρέπει να υποβληθούν στο πλαίσιο τροποποίησης τύπου IB.

Τα προϊόντα που διατίθενται υπό μορφή σκευασμάτων για παιδιατρικό πληθυσμό (σιρόπι ή πόσιμο διάλυμα), πρέπει να συνοδεύονται από κατάλληλη δοσιμετρική διάταξη.

Συμφωνία της CMDh

Η CMDh, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της τελευταίας και διατύπωσε τη γνώμη ότι οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυζίνη πρέπει να τροποποιηθούν.